

Nouveaux anticoagulants oraux : le point de la question

François Mullier, Jonathan Douxfils, Sarah Lessire,
Anne-Sophie Larock, Anne-Laure Sennesael, Anne
Spinewine, Jean-Michel Dogné, Bernard Chatelain

Objectifs

- 1) Pourquoi, quand et comment suivre les patients sous NACO.
- 2) Interprétation des tests de héméostasie des patients sous NACO (bilans de thrombophilie et mises au point diathèse hémorragique).

Pharmacologie

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Cible	Thrombine	Facteur Xa	Facteur Xa
Prodrogue	Oui	Non	Non
Tmax (h)	1.5 - 3.0	2.0 - 4.0	3.0 - 4.0
Volume de distribution	60 - 70	± 50	23
Temps de demi-vie	11: individus sains 12 - 13: patients âgés	5 - 9: individus sains 11 - 13: patients âgés	8 - 15: individus sains
Biodisponibilité	dabigatran etexilate: 3 - 7 %, sensibilité au pH	80 - 100 %: 10mg 66%: 15 - 20mg à jeun	± 50%
Liaison aux protéines plasmatiques	35%	>90%	87%
Métabolisme	Conjugaison	Mécanisme dépendant et indépendant du cytochrome P450	Mécanisme dépendant du cytochrome P450
Métabolites actifs	Oui . glucurono-conjugés	Non	Non
Elimination	80% rénal 20% bile (glucurono-conjugés)	33% inchangé via les reins 66% métabolisés au niveau du foie et éliminé par voie rénale ou fécale dans un ratio 50/50	25% inchangé via les reins 75% via le foie et éliminé via la voie hépato-biliaire dans les fèces.
Effets de la nourriture	Tmax allongé; Cmax et ASC inchangés	Tmax allongé; Cmax et ASC augmentés (76% et 30 - 40%, respectivement)	Tmax allongé; Cmax et ASC inchangés
Substrat CYP	Non	CYP3A4, CYP2J2	CYP3A4
Substrat P-gp	Dabigatran etexilate: oui	Oui	Oui

Pourquoi une mesure ponctuelle peut-elle être nécessaire?

1) Etudes PK-PD: réponse au médicament très prédictible.

Cependant, études Phase IV: variation significative dans la concentration du médicament pour une même posologie

2) Tous les essais cliniques réalisés sans suivi par le laboratoire

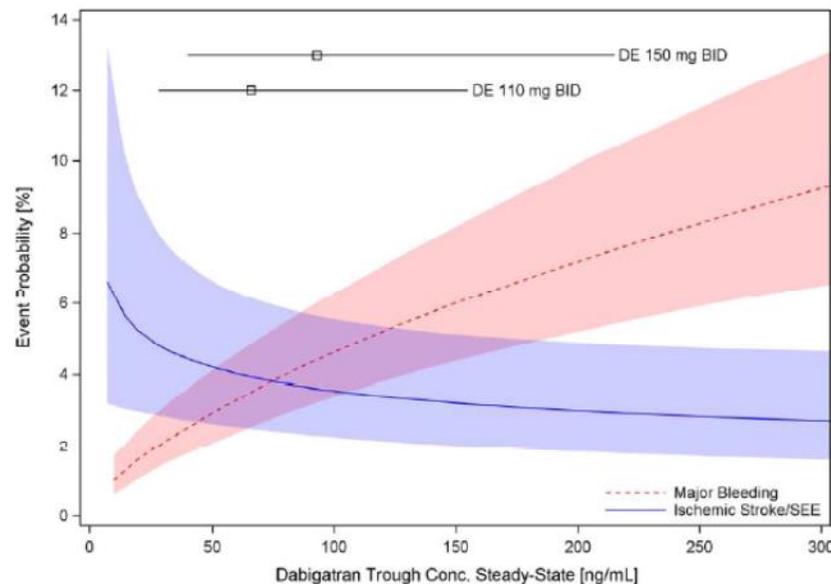
Aucun essai comparant le taux de saignement avec ou sans suivi occasionnel ou régulier par le laboratoire

3) Large fenêtre thérapeutique

Seul argument bien documenté et accepté

Pourquoi une mesure ponctuelle peut-elle être nécessaire?

- “ Correlation entre evts cliniques (hémorragies majeures) et concentrations plasmatiques en dabigatran avec un chevauchement important
- “ Patients à risque élevé (âge +++, fonction rénale --), pourraient profiter d'un ajustement de dose s'ils sont dans la zone extrême de concentration



Pourquoi une mesure ponctuelle peut-elle être nécessaire?

- “ Patients inclus dans les études cliniques précautionneusement sélectionnés k contexte d'utilisation courante.
- “ Même dans ces populations sélectionnées, pourcentage significatif d'effets indésirables observé.
- “ Possibilité d'optimisation du profil de sécurité et d'efficacité de ces molécules
- “ Concept d'une dose identique pour tous k meilleure approche à adopter

Pourquoi une mesure ponctuelle peut-elle être nécessaire?

Table 2 Exclusion criteria

Conditions	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Heart valve disorders	Excluded	Excluded	Excluded
Disabling stroke within the previous 6 months or any stroke within the previous 14 days	Excluded	Excluded	Not Excluded*
Increased risk of bleeding			
Surgery within the previous month	Excluded	Excluded	NR
History of intracranial, intraocular, spinal retroperitoneal or a traumatic intra-articular bleeding	Excluded	Excluded	Excluded
Gastrointestinal hemorrhage within the past year	Excluded	Excluded	NR
Ulcer disease in the previous 30 days	Excluded	NR	NR
Recent malignancy or radiation therapy	Excluded	NR	NR
Severe renal impairment: creatinine clearance less than 30 mL min ⁻¹	Excluded	Excluded	Excluded†
Anemia (Hb < 10 g dL ⁻¹) or thrombocytopenia (< 100–90 × 10 ⁹ L ⁻¹)	Excluded	Excluded	Excluded
Planned cardioversion	NR	Excluded	NR
Indication for anticoagulation other than AF	Excluded	Excluded	Excluded
Major surgery or invasive procedure planned	NR	Excluded	NR
Simultaneous treatment with both aspirin and a thienopyridine	NR	Excluded	Excluded
Fibrinolytic treatment within 2–10 days	Excluded	Excluded	NR
Liver disease	Excluded	Excluded	NR
Pregnant and lactating patients	Excluded	Excluded	Excluded
Concomitant therapies	NR	Excluded‡	NR

NR, not reported; Hb, haemoglobin.

*Excluded only in the case of a very recent ischemic stroke (within 7 days).

†Creatinine clearance less than 25 ml min⁻¹.

‡Anticipated need for chronic treatment with a non-steroidal anti-inflammatory drug; Current or planned treatment with a strong inhibitor of cytochrome P450 3A4, such as ketoconazole or protease inhibitors; Treatment with a strong inducer of cytochrome P450 3A4, such as rifampin/rifampicin.

Pourquoi une mesure ponctuelle peut-elle être nécessaire?

- “ Ne pas éliminer la possibilité de améliorer l'efficacité et la sécurité des NACOs dans la pratique courante
- “ En l'absence de suivi biologique, risque de perdre le patient de vue à long terme.
- “ En l'absence d'une organisation structurée, pas de vérification régulière des effets secondaires, de la tolérance et de l'adhérence (max 50% en absence de suivi)

Quand une mesure ponctuelle est-elle nécessaire? Situations urgentes

- ” Récurrence de épisodes thrombotiques ou hémorragiques
- ” Avant toute procédure invasive ou chirurgie d'urgence (dernière administration endéans 24 heures ou plus en cas de clairance à la créatinine (CLCR) < 50 mL/min)
- ” Avant l'instauration d'un traitement fibrinolytique pour AVC ischémique
- ” Patients avec insuffisance rénale (détérioration progressive mais aussi diminution aiguë en cas de déshydratation, administration de antibiotiques, etc)
- ” Contrôle des tests de laboratoire chez les patients recevant un traitement antagoniste

Ten Cate H. Thromb Haemost. 2012

Huber K and coll. Thromb Haemost. 2011

Faxon DP and coll. Thromb Haemost. 2011

Samama MM and coll. Drug Development Research 2013

Baglin T and coll. Brit J Haematol 2012

Turpie Thromb Haemost 2012

Quand une mesure ponctuelle est-elle nécessaire? Situations non urgentes

- “ En cas de relais d'un anticoagulant par un autre
- “ Chez les patients présentant des facteurs de risque (âge, insuffisance rénale et/ou hépatique, interactions médicamenteuses)
- “ Patients exclus des études cliniques (Patients avec un poids corporel extrême (poids < 50 kg et > 120 kg), et/ ou avec insuffisance rénale ((rivaroxaban: 30 ml/min (essai clinique) →15ml/min (indication), apixaban (25ml/min (essai clinique) →15ml/min (indication)) ou hépatique
- “ Patients avec facteurs de risque multiples d'accumulation des NACO (i.e. >75y, interactions médicamenteuses ex: amiodarone et verapamil)
- “ Patients avec un risque hémorragique élevé
- “ Contrôle de compliance
- “ Suspicion de surdosage

Ten Cate H. Thromb Haemost. 2012

Huber K and coll. Thromb Haemost. 2011

Faxon DP and coll. Thromb Haemost. 2011

Samama MM and coll. Drug Development Research 2013

Baglin T and coll. Brit J Haematol 2012

Turpie Thromb Haemost 2012

Comment réaliser le suivi des patients sous NACO? Fonction rénale

MDRD surestime la fonction rénale dans les valeurs basses

→ Dose trop élevée ou inéligibilité

→ Cockcroft-Gault

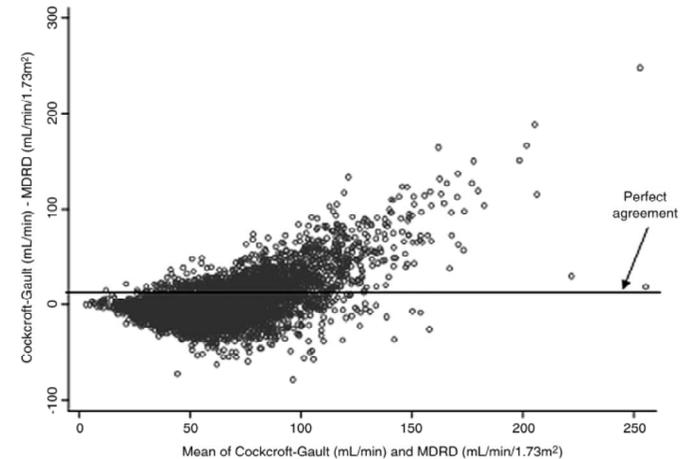
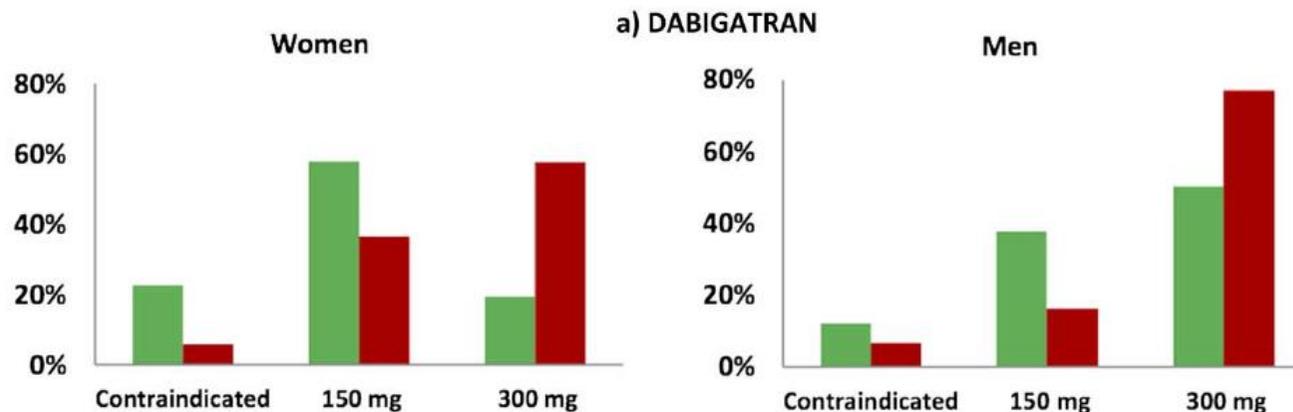


Figure 1 Agreement between Cockcroft-Gault and Modified Diet in Renal Disease estimation (N=4120).



Comment réaliser le suivi des patients sous NACOs?

- “ Influence sur une large gamme de tests de coagulation (effet max au pic (2 à 4 heures après administration suivant la molécule)
- “ Interpretation: anticoagulant, dose, indication, durée entre la dernière dose et la prise de sang (pic ~2-4 h et vallée: avant la prochaine administration)

Concentrations plasmatiques à l'état stationnaire

Table III. Expected plasma concentrations of Oral Direct Inhibitors.

Drug	Dose	Peak levels mean and range	Trough levels mean and range	References
Apixaban	2.5 mg bd	0.062 mg/l (CV 37%)	0.021 mg/l (CV 17%)	Frost <i>et al</i> (2013)
Apixaban	5 mg bd	0.128 mg/l (CV 10%)	0.050 mg/l (CV 20%)	Frost <i>et al</i> (2013)
Dabigatran	150 mg bd	0.184 mg/l (95% CI 0.064–0.443)	0.090 mg/l (0.031–0.225)	Van Ryn <i>et al</i> (2010)
Rivaroxaban	10 mg od	0.125 mg/l (0.091–0.195)	0.009 mg/l (0.001–0.038)	Mueck <i>et al</i> (2008)
Rivaroxaban	20 mg od	0.223 mg/l (0.16–0.36)	0.022 mg/l (0.004–0.096)	Mueck <i>et al</i> (2008)

CV, coefficient of variation; 95% CI, 95% confidence interval.

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? (dabigatran)

Urgent surgery and DABIGATRAN (PRADAXA®)

[Dabigatran] ≤ 30 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Operate
30 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 200 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency)• Operate, if abnormal bleeding : antagonise the anticoagulant effect***
200 ng/ml < [Dabigatran] ≤ 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Wait up to 12 h* and obtain new dosage** or (if time is not compatible with emergency)• Maximum delay surgery• Discuss haemodialysis, especially if CrCl < 50 ml/mn• Operate, if abnormal bleeding : antagonise ***
[Dabigatran] > 400 ng/ml	<ul style="list-style-type: none">• Overdose – Major haemorrhagic risk• Discuss haemodialysis before surgery

In case of renal insufficiency, half-life of dabigatran is clearly increased

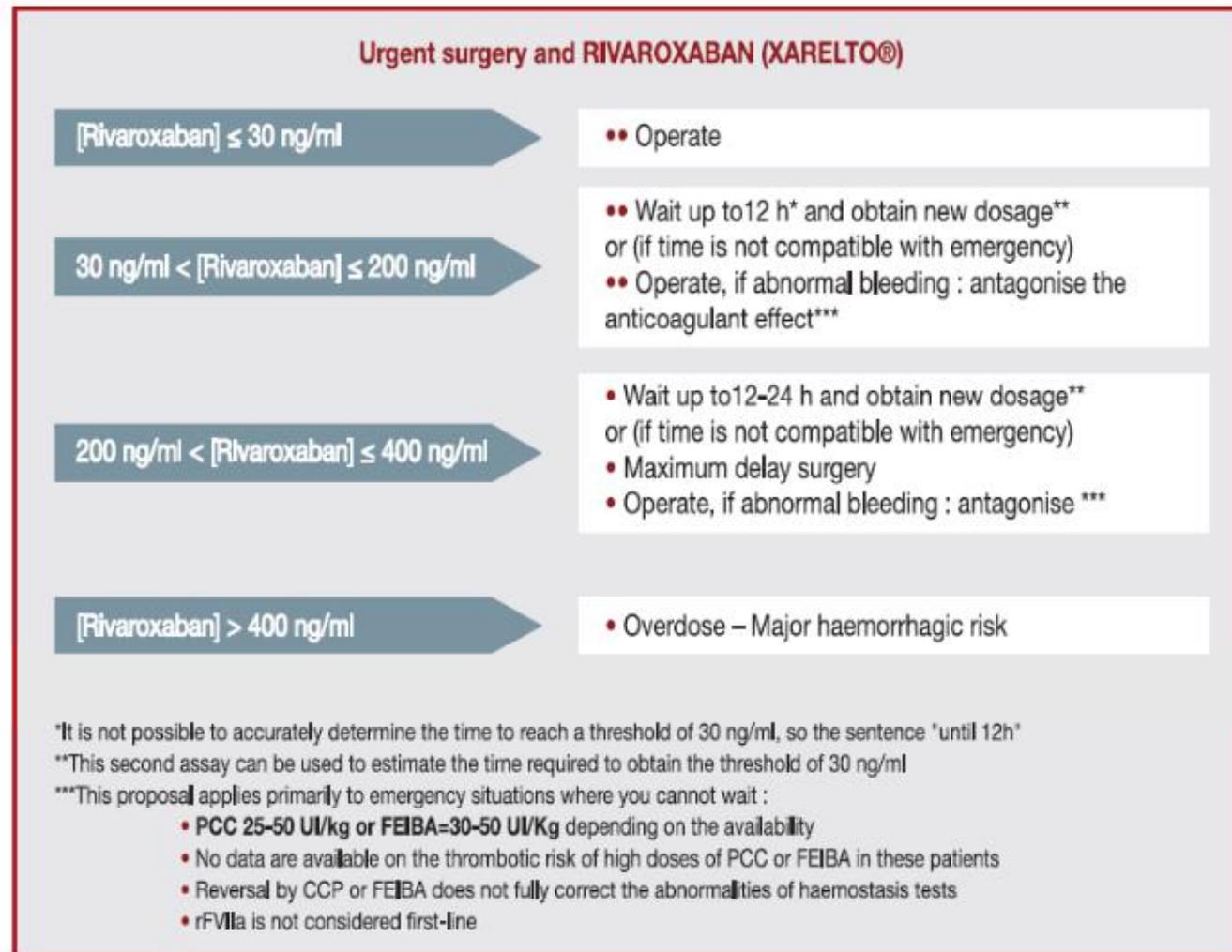
* It is not possible to accurately determine the time to reach a threshold of 30 ng/ml, so the sentence "until 12h"

** This second assay can be used to estimate the time required to obtain the threshold of 30 ng/ml

*** This proposal applies primarily to emergency situations where you cannot wait :

- PCC 25-50 UI/kg or FEIBA=30-50 UI/Kg depending on the availability
- No data are available on the thrombotic risk of high doses of PCC or FEIBA in these patients
- Reversal by CCP or FEIBA does not fully correct the abnormalities of haemostasis tests
- rFVIIa is not considered first-line

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? (rivaroxaban)



Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/APTT

- ” ISTH suggère utilisation du TCA pour apprécier l'intensité relative de la anticoagulation sous dabigatran.
- ” Cependant:
 - test de appréciation globale de la coagulation
 - sensibilité limitée
 - particulièrement sensible aux variables pré-analytiques et biologiques
 - pas de relation linéaire entre TCA et la concentration plasmatique
 - ne peut être utilisé pour mesurer directement la concentration plasmatique

Baglin T and coll. J Thromb Haemost 2013, Eikelboom JW and coll. Thromb Haemost 2006

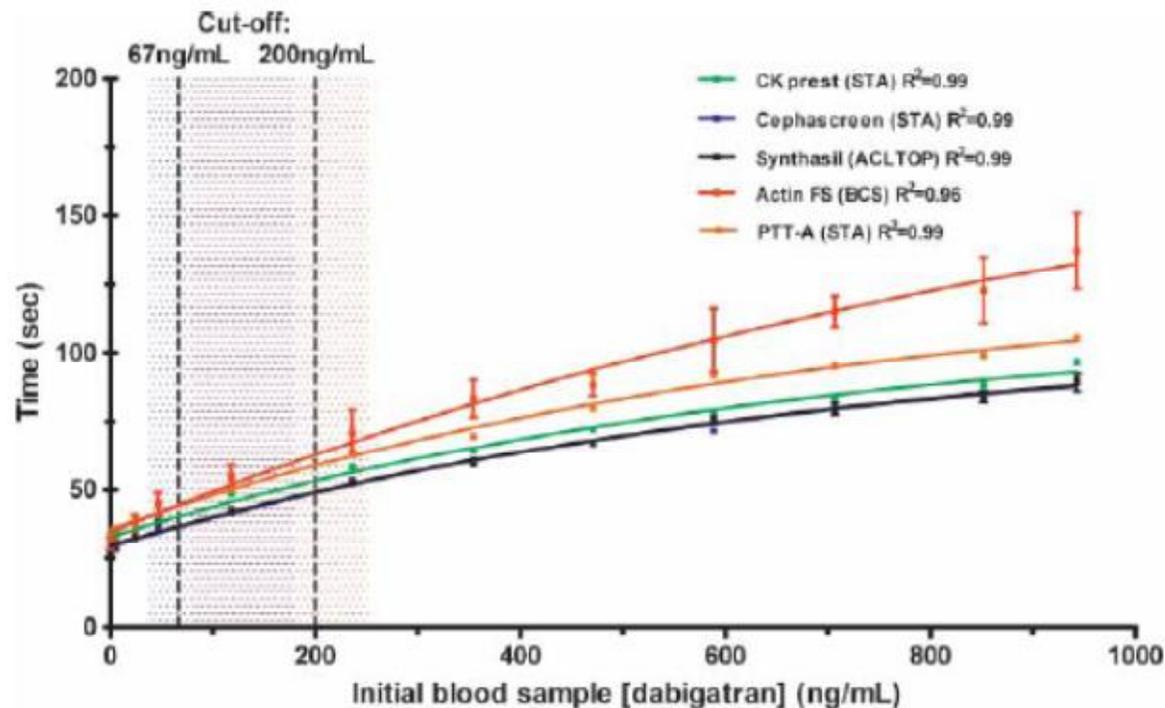
Kitchens CS J Thromb Haemost 2005, Lippi G and coll. Blood Coagul Fibrinolysis 2010

Douxflis J, Dogne JM, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2013 Douxflis J, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2012

van Ryn J and coll. Thromb Haemost 2010

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/APTT

- “ Réactifs TCA: sensibilités différentes au dabigatran
 - à connaître par les laboratoires
 - chaque labo doit définir ses propres seuils (sec ou ratio)



Influence of dabigatran and rivaroxaban on routine coagulation assays

A nationwide Belgian survey

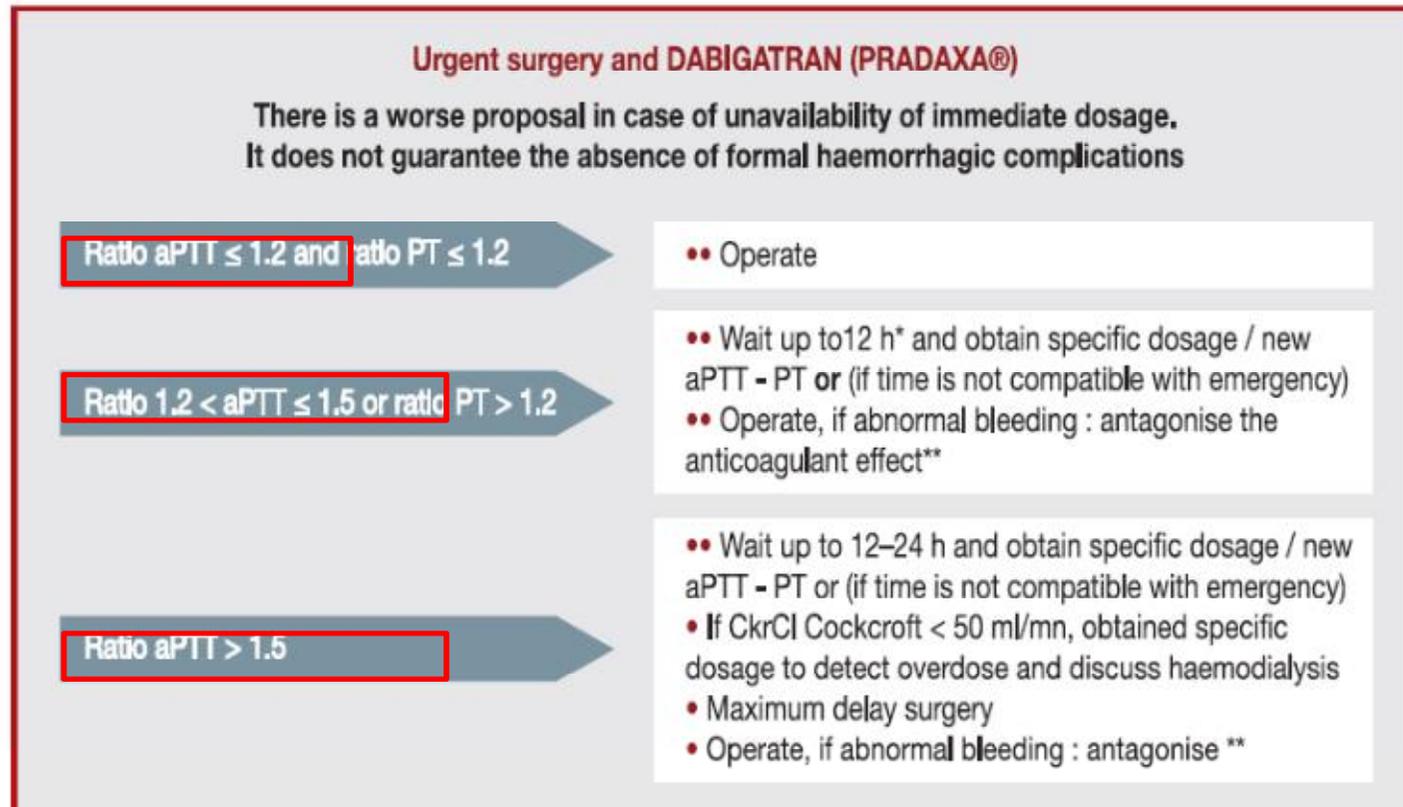
Marjan Van Blerk¹; Els Bailleul²; Bernard Chatelain²; Anne Demulder²; Katrien Devreese²; Jonathan Douxfils²; Kristin Jochmans²; François Mullier²; Walter Wijns²; Mohamed Rida Soumali¹; Wim Coucke¹; Kris Vernelen¹; Philippe Van de Walle¹

¹Department of Quality of Medical Laboratories, Scientific Institute of Public Health, Brussels, Belgium; ²EQA Advisory Board, Belgium

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/APTT

Reagent	N	100D	250D
Actin FS	45	1.64 (3.2%)	2.06 (3.4%)
Actin FSL	21	1.43 (1.2%)	1.71 (1.3%)
APTT-SP	21	1.63 (2.7%)	2.05 (2.1%)
STA-CK Prest	8	1.71 (1.4%)	2.15 (1.6%)
STA-Cephascreen	31	1.61 (1.2%)	2.02 (1.2%)
STA-PTT A	31	1.64 (1.4%)	2.04 (1.9%)
SynthASil	22	1.67 (1.8%)	2.10 (2.4%)
TriniCLOT aPTT HS	5	1.67 (3.7%)	2.02 (1.7%)
Global result	189	1.63 (2.7%)	2.04 (3.4%)

Comment réaliser le suivi des NACOs? Dabigatran/TCA



Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/APTT

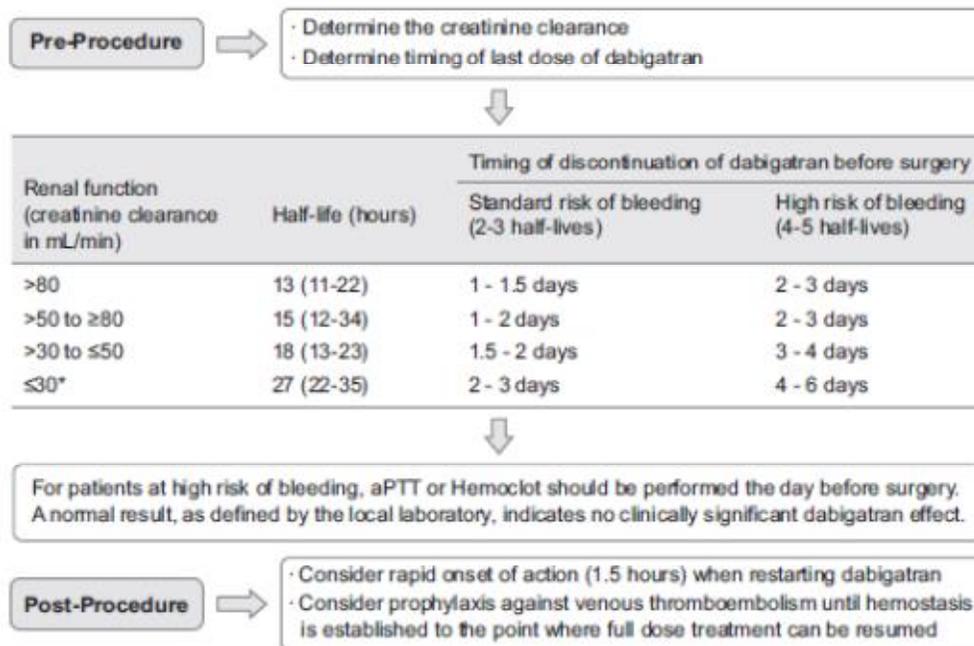
B) In atrial fibrillation (AF): dabigatrain etexilate 150 mg bid

Reagent	Local normal values	Base-line time	Clotting time corresponding to a sub-therapeutic level in AF at C_{trough} (i.e. 43 ng/ml) (8)‡		Clotting time corresponding to a sub-therapeutic level in AF at C_{max} (i.e. 113 ng/ml) (8)‡		Clotting time corresponding to mean C_{trough} in AF (i.e. 80 ng/ml) (8)		Clotting Time corresponding to mean C_{max} in AF (i.e. 254 ng/ml) (8)		Clotting time corresponding to a risk a bleeding in AF at C_{trough} (i.e. 200 ng/ml) (15)	
	Sec	Sec	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio
Actin FS®	25.8–33.2	30.3	44.4	1.46	51.0	1.68	46.3	1.53	69.5	2.29	62.5	2.06
Cephascreen®	N.D.	27.4	33.7	1.23	40.8	1.49	37.5	1.37	53.1	1.94	48.6	1.77
CKPrest®	26.7– 37.6	30.5	37.6	1.23	45.0	1.48	41.6	1.36	57.7	1.89	53.0	1.74
PTT-A®	28.0–39.0	33.2	41.1	1.24	49.5	1.49	45.2	1.36	64.0	1.93	58.6	1.77
Synthasil®	25.8– 33.2	27.5	34.2	1.24	41.3	1.50	38.0	1.39	53.5	1.94	49.0	1.78
Hemoclot Thrombin Inhibitor®	N.D.	33.3	38.5	1.16	45.7	1.37	42.3	1.27	60.2	1.81	54.7	1.64

‡ Sub-therapeutic level in AF is defined as: mean-2*standard deviation; for C_{trough} and C_{max} (8).

Bridging procedures: timing of discontinuation

Dabigatran etexilate



*In some countries, dabigatran is contraindicated in patients with creatinine clearance <30 mL/min

Figure 2. Proposed algorithm for periprocedural management of dabigatran.

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/TT

- “ Avantages TT:
 - non influencé par les déficits en facteurs (excepté en fibrinogène),
 - non influencé par anticoagulant lupique
 - non influencé par élévation du FVIII dans les contextes inflammatoires.

- “ Désavantage (majeur) TT:
 - sensible aux variables analytiques → standardisation difficile (attention aux recommandations basées sur ce test)

- “ TT normal → exclusion effet anticoagulant cliniquement relevant du dabigatran

Comment réaliser la mesure ponctuelle des NACOs? Dabigatran/TT dilué

- “ Moins sensible
- “ Calibré avec des standards de dabigatran
- “ Quantification précise des concentrations plasmatiques
- “ Test automatisable sur différents coagulomètres
- “ Bonne concordance avec la LC-MS/MS (surtout avec le dabigatran libre représentant 80% du dabigatran total)
- “ <50 ng/mL → LC-MS/MS préférable.
- “ Sensibles aux inhibiteurs (héparines ou Idcirudine). → attention aux switches

Doux fils J, Dogne JM, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2013

Doux fils J, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2012

van Ryn J and coll. Thromb Haemost 2010

Skeppholm M. and coll. Thromb Res 2014

Comment réaliser le suivi des NACOs?

Dabigatran/Temps de carine-temps de prothrombine

- “ Temps de carine (ECT):
 - mesure activité des inhibiteurs directs de la thrombine
 - aucun kit actuellement encore standardisé ou validé pour le dabigatran
 - non recommandé

- “ Test de carine chromogénique (ECA):
 - reproductible
 - meilleures performances que l'ACTI dans les valeurs basses (?)
 - Bonne concordance avec la LC-MS/MS (avec le dabigatran total)

- “ TP: non recommandé
 - non fiable pour les patients traités par dabigatran (fausses élévations INR).

Douxifs J, Dogne JM, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2013
Douxifs J, Mullier F and coll. Thromb Haemost 2012
van Ryn J and coll. Thromb Haemost 2010
Antovic JP and coll. Eur J Clin Pharmacol 2013
Gosselin RC and coll. Ann. Pharmacother.2013

Hawes EM. J Thromb Haemost 2013
Skeppholm M. and coll. Thromb Res 2014

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/TCA-TT

- “ TCA moins influencé que le PT par les agents antiXa.
- “ Rivaroxaban/apixaban: pas d'influence du temps de thrombine.

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/TP

- “ ISTH recommande TP pour apprécier l'intensité relative de la anticoagulation
- “ MAIS:
 - sensibilité différente au rivaroxaban et à l'apixaban
 - variation inter-réactifs
 - ne permet pas la quantification des concentrations plasmatiques de rivaroxaban.
 - mauvaise concordance avec la LC-MS/MS
 - tout autre facteur susceptible d'influencer le PT risque de perturber le test et mener à une interprétation erronée.

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/TP

- “ Apixaban:
 - TP peut être normal pour des gammes de concentration thérapeutiques
 - renseigner le clinicien sur une prise éventuelle du traitement (si le réactif est suffisamment sensible) mais absolument pas sur la concentration plasmatique.

Baglin T and coll. J Thromb Haemost 2013

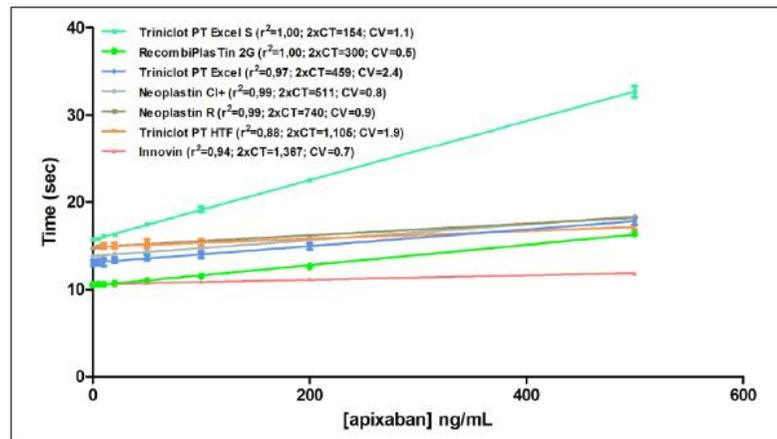
Douxflis J, Mullier F, Thromb Res 2012

Douxflis J, Chatelain C, Chatelain B, et al. Thromb Haemost 2013

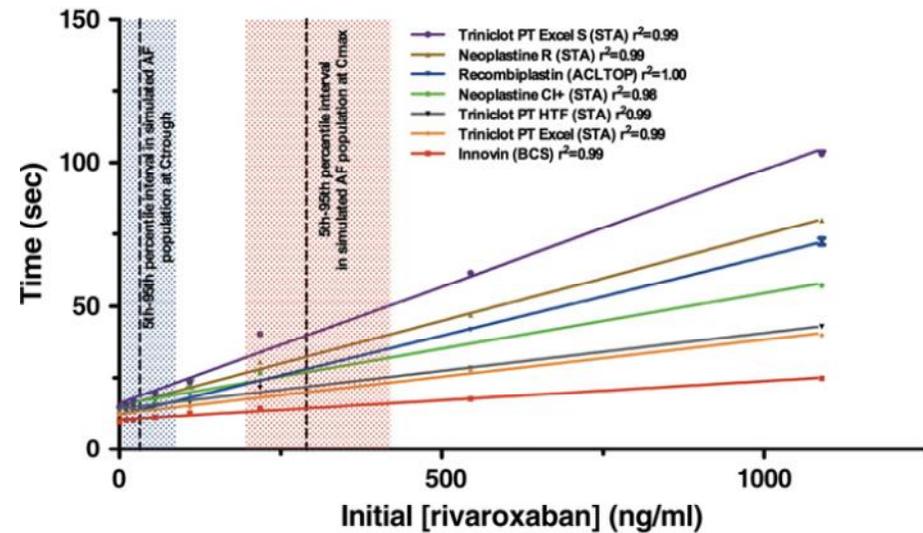
Gouin-Thibault I. et al. A GEHT study. Thromb Haemost 2014

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/TP

Apixaban



Rivaroxaban



Comment réaliser le suivi des NACOs?

Rivaroxaban-Apixaban/TP

Tableau IV : Résumé de la variabilité de la sensibilité des céphalines, pour le dabigatran, et des thromboplastines, pour le rivaroxaban et l'apixaban. Les niveaux de sensibilité sont définis comme faible, moyenne ou haute (29, 31, 32).

Sensitivity	Faible	Moyenne	Haute
Temps de prothrombine			
Rivaroxaban			
Dade [®] Innovin [®] (Siemens Healthcare Diagnostics)	X		
Nycotest PT [®] (Axis-Shield plc)	X		
PT Owren [®] (MediRox AB)	X		
RecombiPlasTin [®] (Instrumentation Laboratory)			X
Simple Simon PT [®] (Zafena AB)	X		
SPA+ [®] (Diagnostica Stago)	X		
STA [®] -Neoplastin CI Plus [®] (Diagnostica Stago)		X	
STA [®] -Neoplastin CI [®] (Diagnostica Stago)		X	
STA [®] -Neoplastin R [®] (Diagnostica Stago)			X
Technoplastin HIS [®] (Diagnostica Stago)		X	
Thromborel S [®] (Siemens Healthcare Diagnostics)	X	X	
Triniclot PT Excel S [®] (Trinity Biotech Plc)			X
Triniclot PT Excel [®] (Trinity Biotech Plc)		X	
Triniclot PT HTF [®] (Trinity Biotech Plc)	X	X	

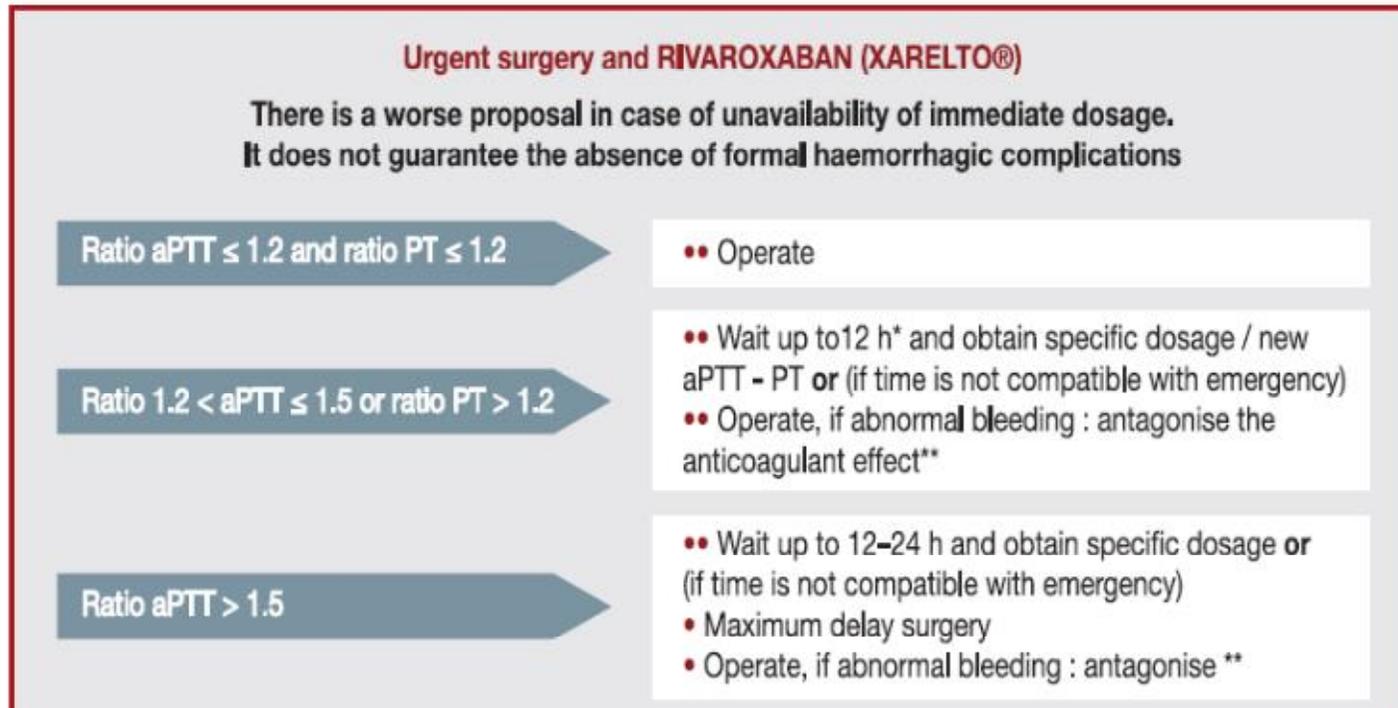
Influence de l'instrumentation

“ Ex: Thromborel S sur différents instruments Siemens

Reagent	N	Instrument	N	100D	250D	120R	290R
Thromborel S	13	Sysmex CA-1500, 7000	6	1.22 (1.3%)	1.45 (2.6%)	1.16 (1.4%)	1.41 ¹ (3.2%)
		BCS, BCS XP	4	1.19 (1.9%)	1.39 (3.0%)	1.13 (1.4%)	1.32 ¹ (2.8%)
¹ p=0.04.							

“ Chaque laboratoire doit déterminer la sensibilité de sa combinaison réactif/instrument pour chaque NOAC afin d'interpréter correctement les tests de coagulation de ces patients

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-apixaban/PT



Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/TP

B. In Atrial Fibrillation or acute deep vein thrombosis: rivaroxaban 20 mg qd.

Reagent	Baseline time	Clotting time corresponding to a sub-therapeutic level at C_{trough} (i.e 5 ng/mL) †		Clotting time corresponding to mean C_{trough} (i.e 32 ng/mL)		Clotting time corresponding to a risk of bleedings at C_{trough} (i.e 155 ng/mL) ‡		Clotting time corresponding to a sub-therapeutic level at C_{max} (i.e 177 ng/mL) †		Clotting time corresponding to mean C_{max} (i.e 290 ng/mL)		Clotting time corresponding to a risk of bleedings at C_{max} (i.e 409 ng/mL) ‡	
	Sec ± SD	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio	Sec	Ratio
Recombiplastin®	12.1 ± 0.2	12.4	1.02	13.9	1.15	20,7	1,71	21,9	1,81	28.1	2.32	34,7	2,87
Neoplastin CI+®	15.7 ± 0.5	15.9	1.01	17.0	1.08	21,8	1,38	22,6	1,44	27	1.72	31,6	2,01
Neoplastin R®	15.1 ± 0.4	15.4	1.02	17.0	1.13	24,3	1,61	25,6	1,70	32.4	2.15	39,5	2,62
Innovin®	12.1 ± 0.1	10.5	1.01	10.9	1.04	12,5	1,20	12,8	1,23	14.3	1.38	15,9	1,53
Triniclot PT HTF®	14.3 ± 0.2	14.4	1.01	15.1	1.06	18,3	1,29	18,9	1,33	21.9	1.54	25,0	1,76
Triniclot PT Excel®	12.5 ± 0.2	12.6	1.01	13.3	1.07	16,5	1,32	17,1	1,37	20.0	1.60	23,1	1,84
Triniclot PT Excel S®	16.2 ± 0.7	16.6	1.03	18.8	1.16	28,8	1,78	30,6	1,89	39.8	2.46	49,4	3,06
	OD/min ± SD	OD/min	Ratio	OD/min	Ratio	OD/min	Ratio	OD/min	Ratio	OD/min	Ratio	OD/min	Ratio
Biophen DiXal®	2.543 ± 0.009	2.527	0.99	2.441	0.96	2.050	0.81	1.980	0.78	1.621	0.64	1.243	0.49
LAX®	1.013 ± 0.012	0.989	0.98	0.869	0.86	0.483	0.48	0,435	0.43	0.256	0.25	0.149	0.15

† Sub-therapeutic level is defined as the lower 5th percentile at C_{trough} and C_{max} .

‡ Plasmatic rate associated with a risk of bleeding is defined as the upper 95th percentile at C_{trough} and C_{max} .

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/ chromogéniques anti-Xa

- “ Avantage: moins sensibles aux conditions de collecte de l'échantillon et à la concentration en facteurs.

- “ Rivaroxaban:
 - bonne concordance avec la LC-MS/MS pour les concentrations > 30 ng/mL.
 - <30 ng/mL, dosage LC-MS/MS recommandé.

- “ Apixaban:
 - bonne concordance avec la LC-MS/MS pour les concentrations > 15 ng/mL.
 - < 15ng/ml, dosage LC-MS/MS recommandé

Barrett YC, and coll. Thromb Haemost 2010

Douxfls J, and coll. Thromb Haemost 2013

Samama MM, Thromb Haemost 2012

Gouin-Thibault I. et al. A GEHT study. Thromb Haemost 2014

Comment réaliser le suivi des NACOs? Rivaroxaban-Apixaban/ chromogéniques anti-Xa

- “ Kits anti-Xa dédiés au dosage des DOACs: méthodologie différente des héparines
- “ Pas de recommandations sur le choix du test chromogénique
- “ Préférable de choisir des kits spécifiquement dédiés au dosage des DOACs, sur des plateformes spécifiques en respectant une homogénéité en utilisant le calibrateur du fabricant du test chromogénique.
- “ Tests pas disponibles dans tous les centres, compliquant la prise en charge des patients lors de situations urgentes.

Barrett YC, and coll. *Thromb Haemost* 2010

Douxflis J, and coll. *Thromb Haemost* 2013

Samama MM, *Thromb Haemost* 2012

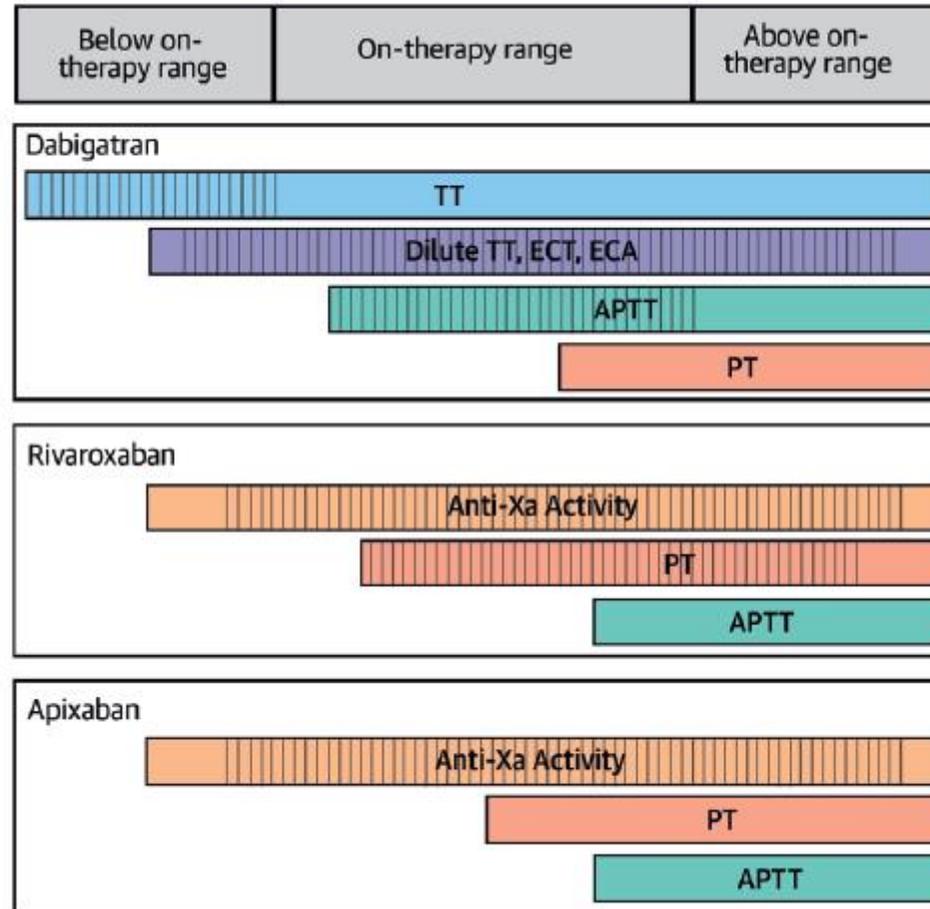
Gouin-Thibault I. et al. A GEHT study. *Thromb Haemost* 2014

Recommandations par les sociétés internationales

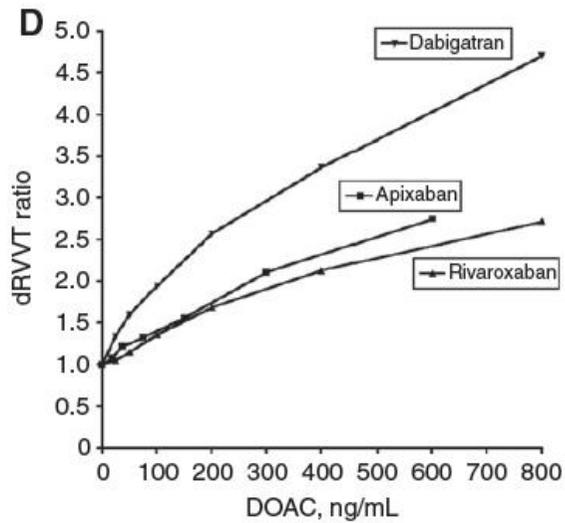
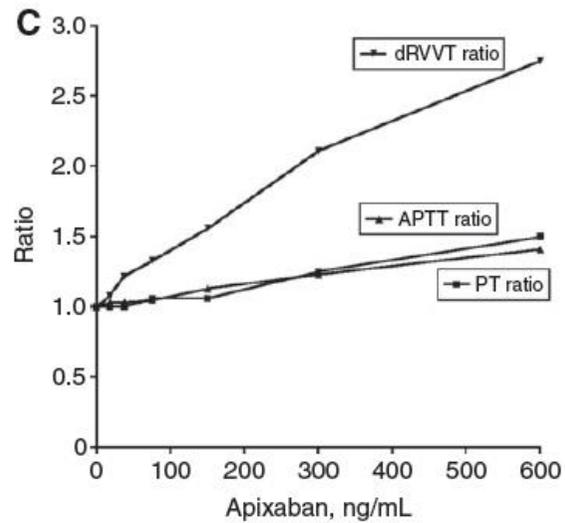
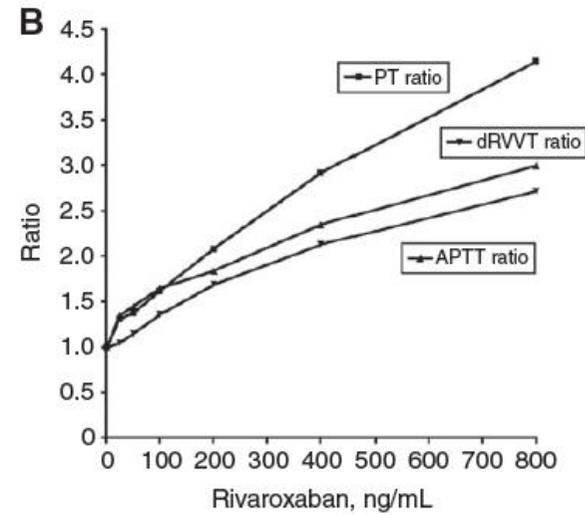
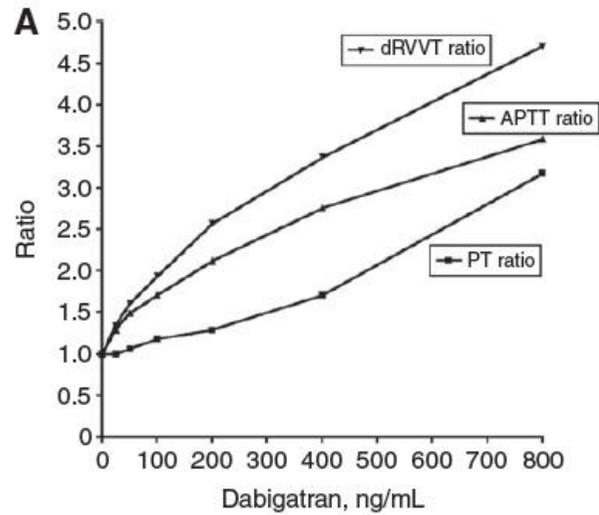
Table 3 Summary of national and international recommendations regarding urgent and routine assessment of DOACs.

	Screening		Drug level assessment	
	Anti-FIIa drugs	Anti-FXa drugs	Anti-FIIa drugs	Anti-FXa drugs
ISTH [41]	APTT	PT	dTT ^a	Anti-FXa assay
ACCP [42]	TT	None	ECT	Anti-FXa assay
ESC [43]	APTT	PT ^b	dTT ^a or ECT	Anti-FXa assay ^b
EHRA [44]	APTT	PT ^c	dTT ^a or ECT	Anti-FXa assay ^c
Australian Consensus Document [45]	N/A ^d	N/A ^d	dTT ^d	Anti-FXa assay ^d
Government of South Australia [46]	APTT or TT	N/A	dTT ^a	N/A
ASTH [47]	APTT (and TT)	PT ^c	dTT ^a	Anti-FXa assay ^c
FCSA, SIMeL, SIBioC, and CISMEL [48]	APTT	PT	dTT ^a or ECT	Anti-FXa assay
BCSH [49]	APTT	PT	dTT ^a or ECT	Anti-FXa assay
SSTH [50]	APTT	N/A	dTT ^a or ECT	N/A

Résumé sensibilité/linéarité



Intérêt du DRVVT?



Proposition de l'algorithme

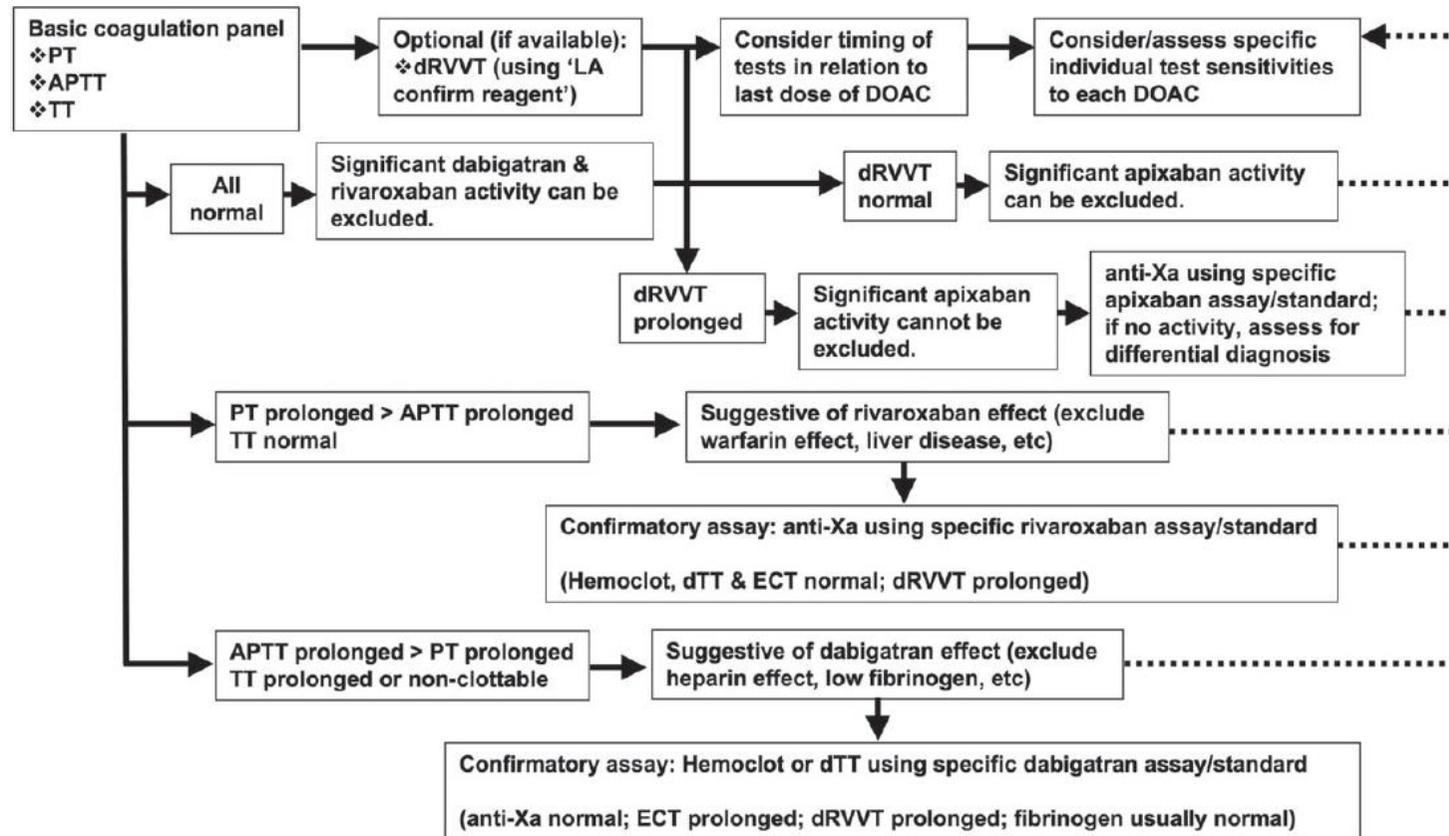


Figure 5 A more detailed algorithm, as used by the Westmead laboratory, for the screening of DOACs dabigatran, rivaroxaban, and apixaban when the drug being assessed is not known.

Figure modified/updated from Favalaro et al. [51]. APTT, activated partial thromboplastin time; DOAC, direct oral anticoagulant; dRVVT, dilute Russell Viper Venom time; dTT, dilute thrombin time; ECT, ecarin clotting time; LA, lupus anticoagulant; PT, prothrombin time; TT, thrombin time.

Recommandations après revue systématique de la littérature

TABLE 6 Suggestions for Laboratory Measurement of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants

Drug	Clinical Objective					
	Determine If Clinically Relevant Below On-Therapy Drug Levels Are Present		Estimate Drug Levels Within On-Therapy Range		Determine If Above On-Therapy Drug Levels Are Present	
	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation	Suggested Test	Interpretation
Dabigatran	TT	Normal TT likely excludes clinically relevant drug levels	Dilute TT, ECA, ECT	–	APTT, dilute TT, ECA, ECT	Normal APTT likely excludes excess drug levels; only dilute TT, ECA, and ECT are suitable for quantitation
Rivaroxaban	Anti-Xa	Normal anti-Xa activity likely excludes clinically relevant drug levels	Anti-Xa	–	Anti-Xa, PT	Normal PT likely excludes excess drug levels; only anti-Xa is suitable for quantitation
Apixaban	Anti-Xa	Normal anti-Xa activity likely excludes clinically relevant drug levels	Anti-Xa	–	Anti-Xa	–

Suggestions for laboratory measurement of the anticoagulant activity of dabigatran, rivaroxaban, and apixaban are based on the clinical objective. Typical on-therapy drug levels are shown in [Table 1](#). Abbreviations as in [Table 2](#).

Comment réaliser le suivi des NACOs? Conditions de prélèvement, de prise en charge et de stockage des échantillons

- “ veine antécubitale
- “ aiguille de 19 à 21 G
- “ tubes citratés 109 mM.
- “ remplissage insuffisant et températures extrêmes à éviter.
- “ centrifuger au plus vite pendant au moins 15 minutes à 1500 x g (double centrifugation doit être réalisée lorsque l'analyse ne peut être faite immédiatement).
- “ analyse à réaliser endéans 4 heures après la collecte si température ambiante.
- “ -20 °C pour maximum deux semaines
- “ stockage à plus long terme: maximum -70°C.

Influence du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sur les tests de coagulation

	Dabigatran	Rivaroxaban	Apixaban
Temps de prothrombine	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps non-prolongé à prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de céphaline avec activateur	Temps prolongé + à +++ (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)	Temps prolongé + (en fonction des réactifs)
Temps de coagulation activée	Temps prolongé ++	Temps prolongé +	Temps prolongé +
Facteurs de coagulation basés sur le temps de quick (II, VII, IX, X)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)
Facteurs de coagulation basés sur le TCA (VIII, IX, XI)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)	Diminution limitée . (en fonction des réactifs)
Fibrinogène (Clauss)	Pas d'influence ou diminution (en fonction des réactifs)	Pas d'influence	Pas d'influence
D-dimères	Pas d'influence	Pas d'influence	Pas d'influence
Temps de thrombine	Temps très prolongé +++	Pas d'influence	Pas d'influence
Anticoagulant lupique (DRVVT)	Faux positifs	Faux positifs	Faux positifs
Antithrombinique basé sur anti-Xa	Pas d'influence	Augmentation de environ 10% par 100ng/ml	Augmentation de environ 10% par 100ng/ml
Antithrombinique basé sur anti-IIa	Augmentation de environ 5-10% par 100ng/ml	Pas d'influence	Pas d'influence

Influence du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sur le dosage du fibrinogène

” Méthode de Clauss:

- dabigatran dépend de concentration en thrombine
- rivaroxaban-apixaban: pas d'influence

” Méthode du fibrinogène dérivé du TP:

- surestimation en présence de fortes concentrations de rivaroxaban ou d'apixaban
- influence minimale du dabigatran
- Influence de l'instrument

Douxfls J, Mullier F, and coll. Thromb Haemost 2012

Douxfls J, Mullier F, and coll. Thromb Res 2012

Douxfls J, Chatelain C and coll. Thromb Haemost 2013

Vanblerk M. and coll. Thromb Haemost 2014

Influence du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sur le dosage de la antithrombine

- ” Influence du dabigatran si la mesure de la activité se base sur le FIIa, mais pas si un test insensible basé sur le FXa est utilisé.
- ” L'inverse s'applique pour le rivaroxaban et l'apixaban.

Influence du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sur les tests de coagulation

- “ Dosage des facteurs de coagulation:
 - diminution concentration-dépendante
 - impact plus marqué sur la voie intrinsèque (dabigatran . TCA), ou sur la voie extrinsèque (rivaroxaban-apixaban . PT).
 - effet disparaît si dilutions plus importantes du plasma
 - minimisation influence en utilisant des réactifs de TCA ou de PT insensibles ou peu sensibles.
 - tests chromogéniques: rivaroxaban n'influence pas la détermination de l'activité du facteur XIII, mais exerce un effet concentration dépendant sur le test chromogénique de détermination de l'activité du facteur VIII.

Samama MM and coll. 58th Annual Meeting of the SSC of the ISTH, Liverpool; 2012.

Gerotziapas GT and coll. Thromb Res 2012

Mani H and coll. Thromb Haemost 2011

Asmis LM, and coll. Thromb Res 2012

Tichelaar V and coll. Thromb Haemost 2011

Douxflis J, Mullier F. Thromb Res 2012

Influence du dabigatran, rivaroxaban et apixaban sur les tests de coagulation

- “ Dans les bilans de thrombophilie, influence des tests coagulométriques mais pas d'influence des tests immunologiques, chromogéniques et ELISA.

Samama MM and coll. 58th Annual Meeting of the SSC of the ISTH, Liverpool; 2012.

Gerotziapas GT and coll. Thromb Res 2012

Mani H and coll. Thromb Haemost 2011

Asmis LM, and coll. Thromb Res 2012

Tichelaar V and coll. Thromb Haemost 2011

Douxflis J, Mullier F. Thromb Res 2012

EMA position

Recommandations similaires
faites pour le
dabigatran/apixaban/rivaroxaban

Conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product to be implemented by the member states

The Member States shall ensure that the following conditions or restrictions with regard to the safe and effective use of the medicinal product described below are implemented:

- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the treatment of deep vein thrombosis (DVT) and prevention of recurrent DVT and pulmonary embolism (PE) following an acute DVT in adults.
- The MAH shall provide an educational pack, targeting all physicians who are expected to prescribe/use Xarelto prior to the launch of the new indication for the prevention of stroke and systemic embolism in adult patients with non-valvular atrial fibrillation with one or more risk factors.
- The educational pack is aimed at increasing awareness about the potential risk of bleeding during treatment with Xarelto and providing guidance on how to manage that risk.
- The content and format of the educational material, together with a communication plan, should be agreed with the MAH prior to distribution of the educational pack and launch of the new indication.
- The physician educational pack should contain:
 - The Summary of Product Characteristics
 - Prescriber Guide
 - Patient Alert Cards
- The Prescriber Guide should contain the following key safety messages:
 - Details of populations potentially at higher risk of bleeding
 - Recommendations for dose reduction in at risk populations
 - Guidance regarding switching from or to rivaroxaban treatment
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Management of overdose situations
 - The use of coagulation tests and their interpretation
 - That all patients should be provided with a Patient alert card and be counselled about:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.
- The Patient alert card should contain the following key safety messages:
 - Signs or symptoms of bleeding and when to seek attention from a health care provider.
 - Importance of treatment compliance
 - The need for intake of the 15 mg and 20 mg tablets with food
 - Necessity to carry the Patient alert card with them at all times
 - The need to inform Health Care Professionals that they are taking Xarelto if they need to have any surgery or invasive procedure.

Conclusions (I)

- “ Les NACO ont (vont) modifié(er) de façon importante le rôle du laboratoire dans le suivi des anticoagulants oraux
- “ Le suivi biologique des NACOs peut être utile pour améliorer les résultats des études cliniques ou élucider des questions non abordées/résolues par les études
- “ Importance de connaître les avantages/limitations des tests utilisés pour le suivi
- “ Importance de connaître l'influence des NACOs sur les tests de démostase pour éviter des investigations inutiles

Conclusions (II)

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE 1: Pro-thrombin time (PT) and activated partial thromboplastin time (APTT) do not show sufficient sensitivity or linearity for quantification of dabigatran, rivaroxaban, or apixaban. A normal PT and/or APTT may not exclude clinically relevant anticoagulant effects of these drugs.

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE 2: A normal thrombin time likely excludes clinically relevant plasma levels of the direct thrombin inhibitor dabigatran. Dilute thrombin time and ecarin-based assays may be used to measure dabigatran activity.

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE 3: An anti-Xa assay using drug-specific calibrators may be used to measure the activity of the factor Xa inhibitors rivaroxaban and apixaban.

COMPETENCY IN PATIENT CARE: The NOACs dabigatran, rivaroxaban, and apixaban do not require laboratory monitoring of coagulation during routine clinical use, but measurement of their anticoagulant effect may be desirable in certain circumstances.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Development of laboratory assays for measurement of the anticoagulant activity of these NOACs is a high priority. Ideally, these assays should be sufficiently sensitive to detect all clinically relevant drug concentrations, show linearity across a wide range of concentrations to permit quantification, and be reproducible and simple to perform at the point of care.

Suivi biologique des patients sous nouveaux anticoagulants oraux : qui, quand, comment ?

F. MULLIER^{1,2*}, J. DOUXFILS^{1*}, A. TAMIGNIAU², J.-M. DOGNÉ¹,
M.-H. HORELLOU³, C. FLAUJAC³, B. CHATELAIN²,
M.M.SAMAMA³, I. GOUIN-THIBAUT³



Nouveaux anticoagulants oraux : le point de la question

Merci!!